

POST-EDITED MACHINE TRANSLATION  
from

## **RIISING SUN COMMUNICATIONS LTD.**

(Incorporating Rotha Fullford Leopold of Canberra, Australia)

40 Bowling Green Lane, London EC1R 0NE UK. <http://www.risingsun.co.uk>

### **JAPANESE PATENT APPLICATION (A)**

**No. J2001-072644**

### **A PROCESS FOR THE PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 2- CHLOROMANDELIC ACID AND A PRODUCTION INTERMEDIATE**

---

**(21) Filing no.:** 11-251809

**(22) Filing date:** September 6, 1999

**(43) Publication date:** March 21, 2001

**(72) Inventor(s):** Hirobumi NODA

c/o Yamakawa Chemical Ind., Co., Ltd.,  
3-1-10 Nihonbashi muromachi, Chuo-ku, Tokyo.

Ken-ichi SAKAI

c/o Yamakawa Chemical Ind., Co., Ltd.,  
3-1-10 Nihonbashi muromachi, Chuo-ku, Tokyo.

Naomichi MURAKAMI

c/o Yamakawa Chemical Ind., Co., Ltd.,  
3-1-10 Nihonbashi muromachi, Chuo-ku, Tokyo.

**(71) Assignee(s):** Yamakawa Chemical Ind., Co., Ltd.,

Tanaka building,

3-1-10 Nihonbashi muromachi, Chuo-ku, Tokyo.

**Examination request:** Not yet made.

**Number of Claims:** 7

(Total 6 pages)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | Identification<br>Code | F I         | Theme code (ref.) |
|---------------------------|------------------------|-------------|-------------------|
| C09C 59/56                |                        | C09C 59/56  | 4H006             |
| C07B 57/00                | 346                    | C07B 57/00  | 346               |
| C07C 51/487               |                        | C07C 51/487 |                   |
| 211/27                    |                        | 211/27      |                   |
| //C07M 7: 00              |                        |             |                   |

(57) (Abstract)

**Object**

To put forward a process for the production of optically active 2-chloromandelic acid that allows commercially advantageous production of either arbitrary enantiomer of (R)-body or (S)-body with high optical purity.

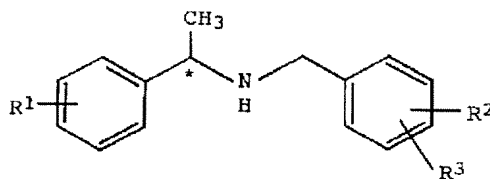
**Method of Solution**

The reaction is carried out using optically active N-benzyl-1-phenylethylamine as optical resolving agent in a suitable reaction medium, and when barely-soluble diastereomeric salt, particularly (R)-body is produced, (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine is precipitated and separated, and desalting is carried out in acidic condition.

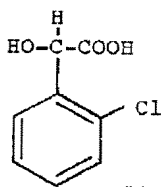
**Patent Claims**

**Claim 1**

A process for the production of optically active 2-chloromandelic acid, characterised by comprising a process wherein, diastereomeric salts are formed by causing an optically active substance of an amine represented by the following formula



(wherein, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently denote a group selected among H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, Cl and NO<sub>2</sub>, and R<sup>3</sup> denotes a group selected among H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, Cl, Br and NO<sub>2</sub>. \* denotes a position of asymmetric carbon atom) to act as an optical resolving agent on (RS)-2-chloromandelic acid represented by the following formula



in a reaction medium,

one of the diastereomeric salts is separated, and thereafter decomposed, and the desired optically active 2-chloromandelic acid thereby obtained.

**Claim 2**

A process for production of Claim 1, wherein an optically active N-benzyl-1-phenylethylamine is used as the optical resolving agent.

**Claim 3**

A process for production of Claim 1, wherein a species selected from among water, lower alcohol, ether, acetate ester, ketone, nitrile, halogenated hydrocarbon and aromatic hydrocarbon is used as the reaction medium.

**Claim 4**

A process for production of Claim 1, wherein isopropyl acetate is used as the reaction medium.

**Claim 5**

A process for production of Claim 1, wherein 0.3-1.0 mole optically active N-benzyl-1-phenylethylamine is caused to act with respect to 1 mole (RS)-2-chloromandelic acid.

**Claim 6**

A process for production of Claim 1, wherein water is used as the reaction medium, and optically active N-benzyl-1-phenylethylamine 0.4-0.6 mole together with inorganic base 0.4-0.6 mole are caused to act with respect to 1 mole (RS)-2-chloromandelic acid.

**Claim 7**

A diastereomeric salt which is (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine or (S)-2-chloromandelic acid • (S)-N-benzyl-1-phenylethylamine.

**Detailed Description of the Invention**

**(0001)**

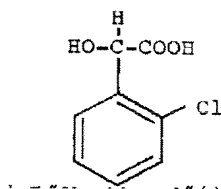
Technical Sphere of the Invention

This invention relates to the following, namely, a process for the production of optically active 2-chloromandelic acid. Moreover, this invention also relates to two kinds of diastereomeric salts which are novel compounds obtained as intermediates in the process to produce optically active 2-chloromandelic acid.

**(0002)**

Technology of the Prior Art

2-chloromandelic acid having the following structure



(0003)

is useful as a raw material for the production of antiplatelet drug "Clopidogrel" (EP281459 and USP4847265), and moreover it is also a raw material of antimycotic (Kokai 2-275877). For example, in the production of Clopidogrel, presently 2-chloromandelic acid racemic body is used, and optical resolution is carried out in the subsequent step, however, if the supply of optically active 2-chloromandelic acid (in this case the R-body is required) becomes possible, the process can be carried out more efficiently.

(0004)

As a process to produce an optically active body of 2-chloromandelic acid, a process is known in the prior art to cause precipitation of diastereomeric salt using ephedrine as optical resolving agent (A. Collet and J. Jacques, Bull. Soc. Chim, France, 3330 (1973)). In this process, when (R)-2-chloromandelic acid is the target compound to be obtained, natural-form (-)-ephedrine may be used as resolving agent, but when (S)-2-chloromandelic acid is the target compound to be obtained, non-natural-form (+)-ephedrine is required. In the production of either of optically active bodies, there are shortcomings that resolution is inefficient, and in addition the procedures are complicated, the purity of the obtained optically active body is low, and therefore the process cannot be said to be a commercially suitable process.

(0005)

As a process using biotechnology, a process has been disclosed wherein the nitrile group of 2-chloromandelonitrile is stereoselectively hydrolysed using microorganism to form 2-chloromandelic acid (Kokai 5-95795). However, only one optically active body, namely (R)-2-chloromandelic acid is obtained in this process, and it cannot be applied if (S)-2-chloromandelic acid is intended to be produced.

(0006)

Problems to be Overcome by this Invention

The object of this invention is to put forward a commercially suitable process for production of optically active 2-chloromandelic acid, wherein either enantiomer of the compound used as resolving agent can be readily procured, and accordingly, both (R)-body and (S)-body of 2-chloromandelic acid can be obtained with high optical purity in accordance with requirements.

(0007)

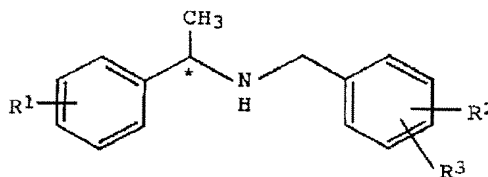
Diastomeric salts, (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine and (S)-2-chloromandelic acid • (S)-N-benzyl-1-phenylethylamine, formed as intermediates in the process for producing this optically active substance, are novel compounds, and another object of this invention is to put these salts forward.

(0008)

Means to Overcome these Problems

The process for the production of optically active 2-chloromandelic acid of this invention comprises a process wherein diastereomeric salt is formed by causing an optically active substance of amine represented by the following formula

(0009)



(wherein, R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently denote a group selected among H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, Cl and NO<sub>2</sub>, and R<sub>3</sub> is a group selected among H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OH, Cl, Br and NO<sub>2</sub>. \* denotes a position of asymmetric carbon atom) to act as optical resolving agent on (RS)-2-chloromandelic acid having the structure shown in aforesaid formula in a reaction medium, one of the diastereomeric salts is separated, thereafter decomposed, and thereby a desired optically active 2-chloromandelic acid is obtained

(0010)

Practical Embodiment of the Invention

Examples include the following compounds as optical resolving agents represented by the aforesaid formula;

(R)-N-benzyl-1-phenylethylamine,

(S)-N-benzyl-1-phenylethylamine,

(R)-N-(4-hydroxybenzyl)-1-phenylethylamine,

(R)-N-(2-hydroxy-3-methoxybenzyl)-1-phenylethylamine,

(R)-N-benzyl-1-(4-methylphenyl) ethylamine and

(R)-N-benzyl-1-(3-methoxyphenyl) ethylamine, and

(R)- and (S)-N-benzyl-1-phenylethylamine which are initially nominated are typical species.

(0011)

Formation of diastereomeric salt is of course carried out in a suitable reaction medium. The reaction medium is selected from the species in which barely-soluble salt among the diastereomeric salts is easily crystallised but on the other hand, readily-soluble salt and 2-chloromandelic acid not forming diastereomeric salt dissolve well. The example of suitable reaction media may be proposed as follows; water, lower alcohols such as methanol, ethanol, isopropanol or the like, ethers such as diethyl ether, methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran or the like, acetic acid esters such as methyl acetate, ethyl acetate, isopropyl acetate, butyl acetate or the like, ketones such as acetone, methyl ethyl ketone, methyl isobutyl ketone or the like, nitriles such as acetonitrile or the like, halogenated hydrocarbons such as methylene chloride, chloroform, 1,2-chloroethane or the like, and aromatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene or the like. The suitable media can be selected from a wide range, but because certain species of esters and ketones give good results, the organic solvents having polarity to some extent seem to be suitable. Isopropyl acetate is the most suitable reaction medium as is seen in later-described Examples. The quantity of medium used influences the result of optical resolution, and moreover the range of suitable quantity used is slightly different depending on the medium.

(0012)

As far as the ratio of reactants used is concerned, optically active amine represented by the aforesaid formula is caused to act in an amount of 0.3-1.0 mole, preferably 0.4-0.6 mole with respect to 1 mole of (RS)-2-chloromandelic acid. Suitable molar ratio is altered to some extent depending on the reaction medium.

(0013)

There is no particular restrictions on how to cause the reaction to progress. For example, a conventional ordinary process may be proposed wherein the raw material racemic body is introduced into a reaction medium, dissolution is caused by heating up to the boiling point of medium at normal pressure, and resolving agent is added, however, the addition may be carried out at once or gradually. The raw material racemic body does not need to be completely dissolved in the reaction medium, and the diastereomeric salt can be formed even if the resolving agent is added while only a part is dissolved and the rest is suspended. The resolving agent may be added in a dissolved form in a medium.

(0014)

When water is used as the reaction medium, the reaction is preferably carried out in a manner wherein, with respect to 1 mole of (RS)-2-chloromandelic acid, 0.4-0.6 mole of optically active N-benzyl-1-phenylethylamine is caused to act and at the same time, 0.4-0.6 mole of inorganic

base such as sodium hydroxide is caused to act so that the acid is neutralised. This technique is known as the "Pope - Peachey method" and is effective also for the production of diastereomeric salts of this invention.

**(0015)**

In short, the result of optical resolution by diastereomeric salt method is determined by whether a condition can be realised wherein the difference in the solubility of barely-soluble salt and the solubility of readily-soluble salt is made as wide as possible, or not. In the optical resolution of this invention, ideal combinations exist with respect to the degree of polarity of the reaction medium and the quantity used thereof, and the kind of resolving agent and the quantity used thereof. A person skilled in the art may be able to find the best conditions with reference to the data of later-described Examples, by some additional experiments in accordance with requirements.

**(0016)**

The desalting treatment wherein a diastomeric salt obtained by filtration or centrifugation of the reaction mixture is decomposed to obtain (R)- or (S)-2-chloromandelic acid may be carried out by, because this salt is a salt of carboxylic acid with an organic amine, causing strong acid or base to act thereon. However, if the desalting is performed under alkaline conditions, there is a fear that the once obtained optically active 2-chloromandelic acid may be racemised, and therefore the desalting is recommended to be carried out under acidic conditions. In practice, a strong inorganic acid such as hydrochloric acid may be caused to act on the diastereomeric salt in a liquid mixture of organic solvent and water, and the optically active 2-chloromandelic acid can be obtained as a solution of organic solvent. The organic solvent used is suitably a species not very much miscible with water such as diethylether, diisopropylether, MTBE or the like.

**(0017)**

Because 2-chloromandelic acid is highly soluble in water, the use of recrystallisation from water for the purification thereof is not beneficial. The purification can be carried out by a procedure wherein, after desalting, precipitation of crystals are caused by the addition of poor solvent to the organic solvent obtained as above, and then the crude material is separated by filtration, and thereafter recrystallisation is carried out by using organic solvent of suitable solubility. Even if the optical purity of crude material is around 95 %, the optical purity of purified product can be raised to about 100 % by recrystallisation.

(0018)

The optically active N-benzyl-1-phenylethylamine used as the resolving agent forms hydrochloride and becomes separated into aqueous layer. When strong alkali is acted on the hydrochloride, the original amine is freed, therefore, the freed amine is purified by solvent extraction, distillation and the like and can be recycled.

(0019)

Because the other optically active 2-chloromandelic acid is present as a solution in the mother liquor from which barely-soluble diastereomeric salt has been separated, this is recovered and racemised, and can be recycled as raw material for optical resolution. Racemisation can be readily carried out by heating with the addition of alkali according to conventional methods.

(0020)

#### Examples

In the following Examples, the measurement of optical purity of the optically active 2-chloromandelic acid was carried out under the following conditions using HPLC.

(0021)

Column: ASTEC CHIROBIOTIC T 4.6 mm I.D. x 250 mm

Mobile phase: MeOH/1 % triethylamine acetate (pH4)= 20/80

Flow rate: 0.8 mL/min

Column temperature: 30°C

Detector: JASCO UV-975 wavelength 267 nm.

(0022)

#### Example 1

##### Production of (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine

(RS)-2-chloromandelic acid 3.00 g (0.016 mole) was introduced into isopropanol 24 mL, and thereto was added (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine 2.04 g (0.010 mole) (molar ratio 1:0.6), and dissolution caused by heating. The solution was gradually cooled to 65°C, and separately prepared small amount of (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine salt was added as seed crystal, and the mixture was cooled to 25°C. The precipitated crystals were separated by filtration, and thereby salt of (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine 2.44 g was obtained. The yield with respect to (R)-2-chloromandelic acid present in the starting material (RS)-2-chloromandelic acid was 76.2 %, and the optical purity of this salt was 95.6 %de.



(0023)

This crude salt was recrystallised from isopropanol, and the salt of optical purity 100 %de was obtained.

mp.: 150-152°C. Optical rotation:  $[\alpha]_D^{20} -42.8^\circ$  (c 1, EtOH)

IR KBr ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3159, 3066, 1635, 1550, 1369, 1084.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.00 (d, J = 6.6Hz, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.66 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.80-5.05 (br), 5.35 (s, 1H), 7.16-7.24 and 7.37-7.43 (m, 15H).

(0024)

#### Example 2

##### Production of (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine

(RS)-2-chloromandelic acid 5.00 g (0.027 mole) was introduced into isopropyl acetate 25 mL, and thereto was added (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine 3.40 g (0.016 mole) (molar ratio 1:0.6), and dissolution caused by heating. The solution was gradually cooled to 70°C, and separately prepared small amount of (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine salt was added as seed crystal, and the mixture was cooled to 25°C. The precipitated crystals were separated by filtration, and thereby salt of (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine 4.84 g was obtained. The yield with respect to (R)-2-chloromandelic acid present in the starting material (RS)-2-chloromandelic acid was 90.4 %, and the optical purity of this salt was 99.0 %de.

(0025)

#### Example 3

##### Production of (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine

(RS)-2-chloromandelic acid 5.00 g (0.027 mole) was introduced into water 100 mL, and thereto, were added (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine 2.83 g (0.013 mole, molar ratio 1:0.5) and 30 % sodium hydroxide aqueous solution 1.79 g (0.014 mole), and the mixture was heated to 80°C and dissolution caused. The solution was cooled to 25°C without the addition of seed crystal, the precipitated crystals were separated by filtration, and thereby salt of (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine 4.22 g was obtained. The yield with respect to (R)-2-chloromandelic acid present in the starting material (RS)-2-chloromandelic acid was 78.8 %, and the optical purity of this salt was 84.6 %de.

(0026)

**Examples 4 and 5**

Production of (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine

The same procedures as in Example 3 were repeated but using water as reaction medium and altering the amounts of reaction medium, resolving agent and sodium hydroxide. The yield, optical purity and resolution efficiency of the obtained diastereomer salt are shown in Table 1 together with the results of Example 3.

(0027)

In Table 1, the "amount of medium" is number of mL of water used with respect to raw material racemic body 1 g. The yield is a value with respect to half the amount of (RS)-2-chloromandelic acid used as the raw material. The resolution efficiency is defined as  $E(\%) = (\text{yield}) \times (\text{optical purity}) / 100$ .

(0028)

**Table 1**

| No. | Reaction<br>medium | Medium<br>quantity | Resolving<br>agent<br>molar ratio | NaOH<br>molar ratio | Yield<br>% | Optical<br>purity<br>%de | Resolution<br>efficiency<br>E% |
|-----|--------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------------|------------|--------------------------|--------------------------------|
| 3   | water              | 20                 | 0.5                               | 0.5                 | 78.8       | 84.6                     | 66.7                           |
| 4   | water              | 5                  | 0.5                               | 0.5                 | 93.8       | 75.0                     | 70.4                           |
| 5   | water              | 5                  | 0.6                               | 0.4                 | 105.2      | 48.6                     | 49.2                           |

(0029)

**Examples 6-27**

Production of (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine

Example 2 was repeated but using reaction medium selected among various organic solvents and altering the amount of medium and the amount of resolving agent. The yield, optical purity and resolution efficiency of the obtained diastereomer salt are shown in the following Table. Data of Example 1 and 2 are collated together in Table 2 for the convenience of comparison.

(0030)

Table 2

| No. | Reaction medium   | Medium quantity | Resolving agent molar ratio | Yield % | Optical purity %de | Resolution efficiency E% |
|-----|-------------------|-----------------|-----------------------------|---------|--------------------|--------------------------|
| 6   | Methanol          | 1.33            | 0.6                         | 4.2     | 96.2               | 4.0                      |
| 7   | Methanol          | 1.33            | 0.7                         | 89.2    | 85.4               | 76.2                     |
| 8   | Methanol          | 1.33            | 0.8                         | 59.4    | 80.2               | 47.6                     |
| 9   | Ethanol           | 3               | 0.7                         | 74.4    | 95.3               | 70.9                     |
| 10  | Isopropanol       | 8               | 0.5                         | 66.6    | 96.7               | 64.4                     |
| 1   | Isopropanol       | 8               | 0.6                         | 76.2    | 95.6               | 72.8                     |
| 11  | Isopropanol       | 8               | 0.7                         | 84.6    | 76.0               | 64.3                     |
| 12  | Isopropanol       | 8               | 0.8                         | 129.0   | 24.6               | 31.7                     |
| 13  | Isopropyl acetate | 7               | 0.5                         | 74.6    | 98.7               | 73.6                     |
| 14  | Isopropyl acetate | 7               | 0.6                         | 89.0    | 98.6               | 87.8                     |
| 15  | Isopropyl acetate | 7               | 0.7                         | 115.4   | 67.1               | 77.4                     |
| 2   | Isopropyl acetate | 5               | 0.6                         | 90.4    | 99.0               | 89.5                     |
| 16  | n-Butyl acetate   | 5               | 0.6                         | 79.8    | 96.4               | 76.9                     |
| 17  | MIBK              | 5               | 0.6                         | 73.4    | 97.2               | 71.3                     |
| 18  | Acetonitrile      | 5               | 0.6                         | 57.2    | 96.0               | 54.9                     |
| 19  | MTBE              | 6               | 0.45                        | 61.8    | 92.3               | 57.0                     |
| 20  | MTBE              | 6               | 0.5                         | 73.4    | 93.1               | 68.3                     |
| 21  | MTBE              | 6               | 0.55                        | 74.4    | 91.4               | 68.0                     |
| 22  | MTBE              | 6               | 0.6                         | 100.0   | 51.1               | 51.1                     |
| 23  | Tetrahydrofuran   | 5               | 0.5                         | 72.2    | 98.3               | 71.0                     |
| 24  | Tetrahydrofuran   | 5               | 0.6                         | 78.8    | 98.3               | 77.5                     |
| 25  | 1,2-chloroethane  | 5               | 0.6                         | 37.0    | 98.8               | 36.6                     |
| 26  | Toluene           | 5               | 0.6                         | 103.6   | 18.0               | 18.6                     |
| 27  | Toluene           | 10              | 1.0                         | 96.4    | 70.8               | 68.3                     |

MIBK: methyl isobutyl ketone

MTBE: methyl tert-butyl ether

(0031)

**Example 28**Production of (S)-2-chloromandelic acid • (S)-N-benzyl-1-phenylethylamine

(S)-2-chloromandelic acid • (S)-N-benzyl-1-phenylethylamine salt 2.16 g was obtained by repeating the same procedures as in Example 1, except that a small amount of (S)-2-chloromandelic acid • (S)-N-benzyl-1-phenylethylamine salt added as seed crystal. The yield

with respect to (R)-2-chloromandelic acid present in the starting material (RS)-2-chloromandelic acid was 77.6 %, and the optical purity of this salt was 95.7 %de.

**(0032)**

This crude salt was recrystallised from isopropanol, and the salt of optical purity 100 %de was obtained.

mp.: 151-152°C. Optical rotation:  $[\alpha]_D^{20} -42.4^\circ$  (c 1, EtOH).

**(0033)**

**Example 29**

Production of (R)-2-chloromandelic acid

Water 45 mL and concentrated hydrochloric acid 2.53 g (0.024 mole) were added to salt of (R)-2-chloromandelic acid • (R)-N-benzyl-1-phenylethylamine obtained in Example 2, which is a diastereomeric salt, desalting was carried out by causing dissolution, and the solution was extracted with ether. Ether was evaporated from the extract, and the extract was concentrated, and toluene was added to this. The precipitated crystals were separated by filtration, and (R)-2-chloromandelic acid 2.05 g was obtained.

Yield 90.0 %, optical purity 100 %ee.

**(0034)**

**Example 30**

Production of (S)-2-chloromandelic acid

Desalting treatment was carried out in the same way as described in Example 29 with respect to diastereomeric salt produced in Example 28, namely (S)-2-chloromandelic acid • (S)-N-benzyl-1-phenylethylamine, and thereby (S)-2-chloromandelic acid 1.94 g was obtained.

Yield 90.3 %, optical purity 100 %ee.

**(0035)**

Advantages Afforded by this Invention

In accordance with the process for the production of this invention, an optically active 2-chloromandelic acid of either enantiomer of (R)-body / (S)-body can be produced in accordance with requirements. Because this process gives an optically active substance in high yield and resolution efficiency is high, it can be performed with commercial advantage. It is possible to put forward an optically active 2-chloromandelic acid having high optical purity at a low cost.

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions (Abbreviated)

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

The Full Terms and Conditions of Business of Rising Sun Communications Ltd. may be found at the web site address <[http://www.risingsun.co.uk/Terms\\_of\\_business.html](http://www.risingsun.co.uk/Terms_of_business.html)>

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2001-72644  
(P2001-72644A)

(43) 公開日 平成13年3月21日 (2001.3.21)

|                           |       |                |             |
|---------------------------|-------|----------------|-------------|
| (51) Int.Cl. <sup>7</sup> | 識別記号  | F I            | テーマコード*(参考) |
| C 0 7 C 59/56             |       | C 0 7 C 59/56  | 4 H 0 0 6   |
| C 0 7 B 57/00             | 3 4 6 | C 0 7 B 57/00  | 3 4 6       |
| C 0 7 C 51/487            |       | C 0 7 C 51/487 |             |
| 211/27                    |       | 211/27         |             |
| // C 0 7 M 7:00           |       |                |             |

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平11-251809  
(22) 出願日 平成11年9月6日 (1999.9.6)

(71) 出願人 390022840  
山川薬品工業株式会社  
東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号  
田中ビル  
(72) 発明者 野田 博文  
東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号  
山川薬品工業株式会社内  
(72) 発明者 酒井 健一  
東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号  
山川薬品工業株式会社内  
(74) 代理人 100070161  
弁理士 須賀 総夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性な2-クロロマンデル酸の製造方法および製造の中間体

(57) 【要約】

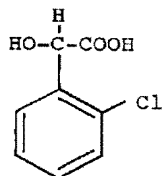
【課題】 光学活性な2-クロロマンデル酸の(R)-体および(S)-体どちらの対掌体でも任意に、高い光学純度のものを、工業的に有利に製造することができる方法を提供すること。

【解決手段】 光学分割剤として光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミンを使用し、適宜の反応媒体中で反応させ、難溶性のジアステレオマー塩、とくに(R)-体を製造する場合は(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンを析出させて分離し、それを酸性条件下に解塩する。

【特許請求の範囲】

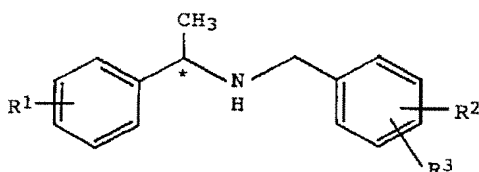
【請求項1】 光学活性な2-クロロマンデル酸を製造する方法であって、下式の(RS)-2-クロロマンデル酸

【化1】



に対し、反応媒体中で、光学分割剤として下式のアミンの光学活性体

【化2】



(式中、 $R^1$ および $R^2$ は、独立に、H、 $CH_3$ 、OC $H_3$ 、OH、Clおよび $NO_2$ から選んだ基であり、 $R^3$ は、H、 $CH_3$ 、OC $H_3$ 、OH、Cl、Brおよび $NO_2$ から選んだ基である。\*は、不斉炭素原子の位置を示す。)を作用させてジアステレオマー塩を形成させ、一方のジアステレオマー塩を分離したのち分解して所望の光学活性な2-クロロマンデル酸を得ることからなる方法。

【請求項2】 光学分割剤として、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミンを使用する請求項1の製造方法。

【請求項3】 反応媒体として、水、低級アルコール、エーテル、酢酸エステル、ケトン、ニトリル、ハロゲン化炭化水素および芳香族炭化水素から選んだものを使用する請求項1の製造方法。

【請求項4】 反応媒体として酢酸イソプロピルを使用する請求項1の製造方法。

【請求項5】 (RS)-2-クロロマンデル酸1モルに対し、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミン0.3~1.0モルを作用させる請求項1の製造方法。

【請求項6】 反応媒体として水を使用し、(RS)-2-クロロマンデル酸1モルに対し、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミン0.4~0.6モルを、無機塩基0.4~0.6モルとともに作用させる請求項1の製造方法。

【請求項7】 (R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンまたは(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンであるジアステレオマー

塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

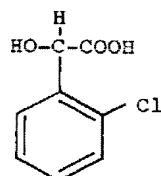
【発明の属する技術分野】本発明は、光学活性な2-クロロマンデル酸の製造方法に関する。本発明はまた、光学活性な2-クロロマンデル酸を製造する過程で中間体として得られる、新規化合物である2種のジアステレオマー塩にも関する。

【0002】

【従来の技術】下式の構造をもつ2-クロロマンデル酸は、

【0003】

【化3】



抗血小板薬である“Clopidogrel”(クロピドグレル)製造の原料として有用であり(EP281459およびUSP4847265)、また、抗真菌剤の原料でもある(特開平2-275877)。たとえばクロピドグレルの製造には、現在、ラセミ体の2-クロロマンデル酸が使用され、後の段階で光学分割が行なわれているが、光学活性な2-クロロマンデル酸(この場合はR-体が必要)の供給が可能になれば、プロセスは、もっと効率的に実施することができる。

【0004】2-クロロマンデル酸の光学活性体を製造する方法として、以前から知られているのは、エフェドリンを光学分割剤として使用し、ジアステレオマー塩を析出させる方法[A.Collet and J.Jacques, Bull. Soc. Chim. France, 3330 (1973)]である。この方法は、

(R)-2-クロロマンデル酸を得ようとする場合は分割剤として天然型の(-)-エフェドリンを使用すればよいが、(S)-2-クロロマンデル酸を得ようすると、非天然型の(+)-エフェドリンが必要である。どちらの光学活性体を製造するにしても、分割効率が悪く、操作が煩雑である上に、得られる光学活性体の純度が低いという欠点があり、工業的な実施に適する方法とはいえない。

【0005】バイオテクノロジーによる方法として、2-クロロマンデロニトリルのニトリル基を、微生物を利用して立体選択的に加水分解し、2-クロロマンデル酸とする方法[特開平5-95795]が開示された。しかし、この方法では一方の光学活性体(R)-2-クロロマンデル酸しか得られず、(S)-2-クロロマンデル酸を製造したい場合には適用できない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、分割

剤として使用する化合物のどちらの対掌体も容易に入手することができ、したがって所望に応じて、2-クロロマンデル酸の(R)-体も(S)-体も、高い光学純度をもって得ることができる、光学活性な2-クロロマンデル酸の工業的実施に適する製造方法を提供することにある。

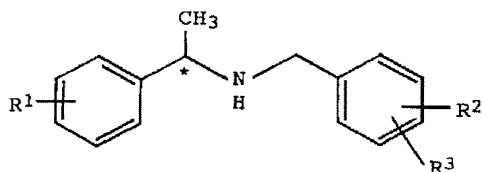
【0007】この光学活性体を製造する過程で中間体として生成するジアステレオマー塩(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンおよび(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンは新規な化合物であって、これらを提供することもまた、本発明の目的に含まれる。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の光学活性な2-クロロマンデル酸の製造方法は、前記の式に示した構造を有する(RS)-2-クロロマンデル酸に対し、反応媒体中で、光学分割剤として、下式のアミンの光学活性体

【0009】

【化4】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、独立に、H、CH<sub>3</sub>、OC H<sub>3</sub>、OH、ClおよびNO<sub>2</sub>から選んだ基であり、R<sup>3</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OH、Cl、BrおよびNO<sub>2</sub>から選んだ基である。\*は、不斉炭素原子の位置を示す。)を作用させてジアステレオマー塩を形成させ、一方のジアステレオマー塩を分離したのち分解して所望の光学活性な2-クロロマンデル酸を得ることからなる。

【0010】

【発明の実施形態】上記の式で表される光学分割剤の例にはつぎの化合物があるが、

(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン

(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン

(R)-N-(4-ヒドロキシベンジル)-1-フェニルエチルアミン

(R)-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル)-1-フェニルエチルアミン

(R)-N-ベンジル-1-(4-メチルフェニル)エチルアミン

(R)-N-ベンジル-1-(3-メトキシフェニル)エチルアミン

はじめに挙げた(R)-または(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンが代表的なものである。

【0011】ジアステレオマー塩の形成は、もちろん適

宜の反応媒体中で行なう。反応媒体としては、ジアステレオマー塩のうちの難溶性塩が晶出しやすく、その一方で、易溶性塩およびジアステレオマー塩を形成していない2-クロロマンデル酸はよく溶解させるものから選択する。適切な反応媒体の具体例を挙げれば、次のとおりである：水、メタノール、エタノール、イソプロパノールのような低級アルコール、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸ブチルのような酢酸エステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトンのようなケトン類、アセトニトリルのようなニトリル類、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、および、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素である。使用可能な媒体は広い範囲に及ぶが、ある種のエステル類やケトン類が好成績を与えることから、適度の極性をもった有機溶剤が適切なようである。後記する実施例にみるとおり、酢酸イソプロピルが最適な反応媒体である。媒体の使用量は光学分割の成績に影響し、また適切な使用量の範囲は、媒体によって若干異なる。

【0012】反応剤の使用割合は、(RS)-2-クロロマンデル酸の1モルに対し、前記の式で表される光学活性なアミンを0.3~1.0モル、好ましくは0.4~0.6モル作用させる。適切なモル比は、反応媒体によっても多少変動する。

【0013】反応の進め方には、とりたてて制約はない。例を挙げれば、反応媒体に原料のラセミ体を入れ、常圧で媒体の沸点以下の温度に加熱して溶解し、そこへ分割剤を添加するのが普通であるが、添加は一挙に行なってもよいし、徐々であってもよい。原料ラセミ体を反応媒体に完全に溶解させる必要はなく、一部が溶解し残りが懸濁している状態で分割剤を加えても、ジアステレオマー塩を生成させることができる。分割剤は、媒体に溶かした形で添加してもよい。

【0014】反応媒体として水を使用する場合、(RS)-2-クロロマンデル酸1モルに対し、光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミン0.4~0.6モルを作用させ、あわせて水酸化ナトリウムのような無機塩基0.4~0.6モルを作用させ、酸を中和する形で反応を進めることが好ましい。この手法は「ポーブ・アンド・ピーチ(Pope Peachey)法」として知られ、本発明のジアステレオマー塩の生成にとっても効果的である。

【0015】ジアステレオマー塩法による光学分割の成績は、要するに、難溶性塩の溶解度と易溶性塩の溶解度との差ができるだけ大きくなるような条件を実現できるか否かによって決定される。本発明の光学分割においては、反応媒体の極性の程度とその使用量、および分割剤の種類とその使用量に関して、好適な組み合わせがあ



る。当業者は、後記する実施例のデータを参考に、必要ならば若干の実験を追加することによって、最適な条件を見つけることができるであろう。

【0016】反応混合物の濾過または遠心分離により得たジアステレオマー塩を分解し、そこから(R)-または(S)-2-クロロマンデル酸を取得する解塩処理は、この塩がカルボン酸と有機アミンとの塩であることから、強い酸または塩基を作用させればよい。しかし、アルカリ条件下に解塩を行うと、せっかくできた光学活性な2-クロロマンデル酸がラセミ化するおそれがあるので、酸性条件下で解塩を行なうほうが推奨される。実際の操作は、有機溶媒と水との混合液中で、ジアステレオマー塩に塩酸のような無機の強酸を作用させればよく、光学活性な2-クロロマンデル酸は有機溶媒中の溶液として得ることができる。使用する有機溶媒は、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、MTBEのような、水とあまり溶け合わないものが適当である。

【0017】2-クロロマンデル酸は水に対する溶解度が高く、その精製に、水からの再結晶を利用するのは得策でない。解塩後、上記のようにして得た有機溶媒溶液

カラム: ASTEC CHIROBIOTIC T 4. 6mm I.D. ×250mm  
移動層: MeOH/1%トリエチルアミン酢酸塩 (pH4) = 20/80  
流量: 0.8 mL/min.  
カラム温度: 30℃  
検出器: 日本分光UV-975 波長267nm

#### 【0022】[実施例1]

(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造

(RS)-2-クロロマンデル酸3.00g (0.016mol)をイソプロパノール24mLに入れ、そこへ

(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン2.04g (0.010mol)を加え(モル比1:0.

6)、加熱して溶解した。65℃まで徐冷し、別に用意した(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン塩を種晶として少量加え、25℃に冷却した。析出した結晶を濾過分離し、2.44gの(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩を得た。原料とした(RS)-2-クロロマンデル酸中の(R)-2-クロロマンデル酸に対する収率は76.2%であり、この塩の光学純度は95.6%deであった。

【0023】この粗製塩をイソプロパノールから再結晶して、光学純度100%deの塩を得た。融点: 150-152℃ 旋光度:  $[\alpha]_D^{20} -42.8^\circ$  (c 1, EtOH)

IR KBr (cm<sup>-1</sup>): 3159, 3066, 1635, 1550, 1369, 1084

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.00 (d, J = 6.6Hz, 3H), 3.54 (s, 2

に、貧溶媒を加えて結晶を析出させ、粗製品を濾過分離後、適切な溶解度の有機溶媒を使用して再結晶させることにより、精製することができる。粗製品の光学純度が95%程度であっても、再結晶により、精製品の光学純度を100%近くまで高めることができる。

【0018】分割剤として用いた光学活性なN-ベンジル-1-フェニルエチルアミンは、塩酸塩となって水層中に分離される。塩酸塩に強アルカリを作用させれば遊離するので、溶媒抽出や蒸留によって精製し、再使用することができる。

【0019】難溶性ジアステレオマー塩を分離した母液には、他方の光学活性な2-クロロマンデル酸が溶存しているから、回収し、ラセミ化して光学分割の原料として再使用する。ラセミ化は、常法にしたがってアルカリを加えて加熱することにより、容易に実施できる。

#### 【0020】

【実施例】以下の実施例において、光学活性な2-クロロマンデル酸の光学純度の測定は、HPLCを用いて、下記の条件で行なった。

#### 【0021】

H), 3.66 (q, J = 6.6Hz, 1H), 3.80-5.05 (br), 5.35 (s, 1H), 7.16-7.24 and 7.37-7.43 (m, 15H).

#### 【0024】[実施例2]

(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造

(RS)-2-クロロマンデル酸5.00g (0.027mol)を酢酸イソプロピル25mLに入れ、そこへ

(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン3.40g (0.016mol)を加え(モル比1:0.

6)、加熱して溶解した。70℃まで徐冷し、別に用意した(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン塩を種晶として少量加え、25℃に冷却した。析出した結晶を濾過分離し、4.84gの(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩を得た。原料とした(RS)-2-クロロマンデル酸中の(R)-2-クロロマンデル酸に対する収率は90.4%であり、この塩の光学純度は99.0%deであった。

#### 【0025】[実施例3]

(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造

(RS)-2-クロロマンデル酸5.00g (0.027mol)を水100mLに入れ、そこへ(R)-N-ベン

ジルー１－フェニルエチルアミン 2.83 g (0.013 mol、モル比 1 : 0.5) と 30% 水酸化ナトリウム水溶液 1.79 g (0.014 mol) とをあわせて加え、80℃に加熱して溶解した。種晶を加えることなく 25℃まで冷却し、析出した結晶を濾過分離して、4.22 g の (R)－2－クロロマンデル酸・(R)－N－ベンジル－１－フェニルエチルアミンの塩を得た。原料とした (RS)－2－クロロマンデル酸中の (R)－2－クロロマンデル酸に対する収率は 78.8%、この塩の光学純度は 84.6%de であった。

【0026】 [実施例 4 および 5]

(R)－2－クロロマンデル酸・(R)－N－ベンジル

表 1

| No. | 反応媒体 | 媒体の量 | 分割剤<br>モル比 | NaOH<br>モル比 | 収率<br>% | 光学純度<br>%de | 分割効率<br>E% |
|-----|------|------|------------|-------------|---------|-------------|------------|
| 3   | 水    | 20   | 0.5        | 0.5         | 78.8    | 84.6        | 66.7       |
| 4   | 水    | 5    | 0.5        | 0.5         | 93.8    | 75.0        | 70.4       |
| 5   | 水    | 5    | 0.6        | 0.4         | 105.2   | 48.6        | 49.2       |

【0029】 [実施例 6 ～ 27]

(R)－2－クロロマンデル酸・(R)－N－ベンジル－１－フェニルエチルアミンの製造

反応媒体を種々の有機溶媒から選び、媒体の量および分割剤の量を変化させて実施例 2 を繰り返した。得られた

－１－フェニルエチルアミンの製造

実施例 3 と同じ操作を、水を反応媒体とし、反応媒体、分割剤、水酸化ナトリウムの量を変化させて繰り返した。得られたジオステレオマー塩の収率、光学純度および分割効率を、実施例 3 の結果とともに、下の表 1 に示す。

【0027】 表 1 において、「媒体の量」は、原料ラセミ体 1 g に対して使用した水の mL 数である。収率は、原料として使用した (RS)－2－クロロマンデル酸の半量に対する値である。分割効率は、 $E(\%) = (\text{収率}) \times (\text{光学純度}) / 100$  として定義される。

【0028】

ジオステレオマー塩の収率、光学純度および分割効率を、下の表に示す。対比に便宜なように、実施例 1 および 2 のデータも、あわせて表 2 に記載した。

【0030】

表 2

| No. | 反応媒体        | 媒体の量 | 分割剤<br>モル比 | 収率<br>% | 光学純度<br>%de | 分割効率<br>E% |
|-----|-------------|------|------------|---------|-------------|------------|
| 6   | メタノール       | 1.33 | 0.6        | 4.2     | 96.2        | 4.0        |
| 7   | メタノール       | 1.33 | 0.7        | 89.2    | 85.4        | 76.2       |
| 8   | メタノール       | 1.33 | 0.8        | 59.4    | 80.2        | 47.6       |
| 9   | エタノール       | 3    | 0.7        | 74.4    | 95.3        | 70.9       |
| 10  | イソプロパノール    | 8    | 0.5        | 66.6    | 96.7        | 64.4       |
| 1   | イソプロパノール    | 8    | 0.6        | 76.2    | 95.6        | 72.8       |
| 11  | イソプロパノール    | 8    | 0.7        | 84.6    | 76.0        | 64.3       |
| 12  | イソプロパノール    | 8    | 0.8        | 129.0   | 24.6        | 31.7       |
| 13  | 酢酸イソプロピル    | 7    | 0.5        | 74.6    | 98.7        | 73.6       |
| 14  | 酢酸イソプロピル    | 7    | 0.6        | 89.0    | 98.6        | 87.8       |
| 15  | 酢酸イソプロピル    | 7    | 0.7        | 115.4   | 67.1        | 77.4       |
| 2   | 酢酸イソプロピル    | 5    | 0.6        | 90.4    | 99.0        | 89.5       |
| 16  | 酢酸 n-ブチル    | 5    | 0.6        | 79.8    | 96.4        | 76.9       |
| 17  | MIBK        | 5    | 0.6        | 73.4    | 97.2        | 71.3       |
| 18  | アセトニトリル     | 5    | 0.6        | 57.2    | 96.0        | 54.9       |
| 19  | MTBE        | 6    | 0.45       | 61.8    | 92.3        | 57.0       |
| 20  | MTBE        | 6    | 0.5        | 73.4    | 93.1        | 68.3       |
| 21  | MTBE        | 6    | 0.55       | 74.4    | 91.4        | 68.0       |
| 22  | MTBE        | 6    | 0.6        | 100.0   | 51.1        | 51.1       |
| 23  | テトラヒドロフラン   | 5    | 0.5        | 72.2    | 98.3        | 71.0       |
| 24  | テトラヒドロフラン   | 5    | 0.6        | 78.8    | 98.3        | 77.5       |
| 25  | 1,2-ジクロロエタン | 5    | 0.6        | 37.0    | 98.8        | 36.6       |
| 26  | トルエン        | 5    | 0.6        | 103.6   | 18.0        | 18.6       |
| 27  | トルエン        | 10   | 1.0        | 96.4    | 70.8        | 68.3       |

MIBK：メチルイソブチルケトン

MTBE：メチルtert-ブチルエーテル

【0031】[実施例28]

(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの製造

種晶として(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミン塩を少量加えたほかは、実施例1と同様に処理し、(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩2.16gを得た。原料とした(RS)-2-クロロマンデル酸中の(R)-2-クロロマンデル酸に対する収率は77.6%であり、この塩の光学純度は95.7%deであった。

【0032】この粗製塩をイソプロパノールから再結晶して、光学純度100%deの塩を得た。融点：151-152℃ 旋光度： $[\alpha]_D^{20} +42.4^{\circ}$  (c 1, EtOH)

【0033】[実施例29]

(R)-2-クロロマンデル酸の製造

実施例2で得たジアステレオマー塩である(R)-2-クロロマンデル酸・(R)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンの塩に、水45mLと濃塩酸2.53g(0.024mol)とを加えて溶解することによって解

塩し、溶液をエーテルで抽出した。抽出液からエーテルを蒸発させて濃縮し、そこへトルエンを加えた。析出した結晶を濾過分離して、2.05gの(R)-2-クロロマンデル酸を得た。

収率90.0% 光学純度100%ee。

【0034】[実施例30]

(S)-2-クロロマンデル酸の製造

実施例28で製造したジアステレオマー塩である(S)-2-クロロマンデル酸・(S)-N-ベンジル-1-フェニルエチルアミンに対して、実施例29に記載したところと同じ解塩処理を行なって、1.94gの(S)-2-クロロマンデル酸を得た。

収率90.3% 光学純度100%ee。

【0035】

【発明の効果】本発明の製造方法に従えば、光学活性な2-クロロマンデル酸を、(R)-体／(S)-体のどちらの対掌体も、所望に応じて製造することができる。この方法は高収率で光学活性体を与え、分割効率が高いから、工業的に有利に実施できる。高い光学純度をもった光学活性2-クロロマンデル酸を、低いコストで提供することが可能である。

---

フロントページの続き

(72)発明者 村上 尚道  
東京都中央区日本橋室町3丁目1番10号  
山川薬品工業株式会社内

Fターム(参考) 4H006 AA01 AA02 AB24 AB84 AC83  
AD15 AD17 BA51 BB11 BB12  
BB14 BB15 BB16 BB17 BB21  
BB25 BB31 BC34 BM30 BM71  
BS10 FE73 FE75